

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	香 月 優 亮
論文審査担当者 主 査 外科学 北 川 雄 光 内科学 伊 藤 裕 病理学 坂 元 亨 宇 内科学 金 井 隆 典 学力確認担当者：河上 裕 審査委員長：伊藤 裕 試問日：平成29年 8月24日				
(論文審査の要旨) 論文題名：Endocrine pancreas engineered using porcine islets and partial pancreatic scaffolds (ブタ膵島細胞と部分的膵臓骨格を用いた内分泌機能を有する膵臓の開発) 本研究では、脱細胞化、再細胞化の手法を用いてブタ膵臓骨格内で、ブタの膵臓から分離した膵島細胞を循環培養した結果、膵臓骨格の持つ立体構造と残存する細胞外マトリックスが膵島細胞の生存、内分泌機能の維持に寄与する可能性が示された。 審査では、膵臓の脱細胞化の困難さと骨格としての脆弱性を指摘された。ブタ膵臓は自己融解を起こすため、早期に還流を開始し、注入薬液の濃度、速度、時間を工夫する必要があった。今回、骨格の強度について比較検討されていないが、体外での循環培養系では支障のない程度の強度であると回答された。次に、膵管が脱細胞化の経路として選択された理由が問われた。複数の血管経路で比較したが、膵臓内の末梢血管の破綻が著しかったため、膵管を選択したと回答された。また、膵臓の自己融解や膵内のtrypsinの影響の有無について問われた。本研究では膵臓の自己融解を考慮し、迅速に膵臓を摘出し、同時に膵管から還流を開始した。膵内のtrypsinの影響を考慮して、通常脱細胞化に用いるtrypsinの注入濃度より低く設定した。しかしながら、膵内のtrypsinによる自己融解が脆弱性に寄与している可能性は否定できないと回答された。更に膵臓内の内皮細胞、間質細胞の必要性を問われた。膵島細胞が細胞外マトリックス内に長期間生着するためには内皮細胞や支持細胞が必要不可欠であるため、共培養を検討すべきである旨回答された。 次に膵臓、膵島移植の現状を問われた。膵臓移植は良好な成績を収めているが、膵臓、膵島移植共にドナー不足は深刻であり、膵島移植は頻回な移植が必要なため、成果は十分とは言えないと回答された。また、これまで進行している肝臓プロジェクトとの相違点を問われた。本研究では膵臓機能のうち内分泌機能のみに着目し、インスリン療法の代替になり得る可能性について検討しているが、肝臓プロジェクトでは臓器機能の代替を目指していると回答された。また、還流の必要性については、膵島細胞が生着する骨格の環境調整に注目すべきではないかとの指摘を受けた。これに対して、実験では血管への再吻合を念頭に、還流を継続し実験を行った点が回答された。また血流が存在しない場合、感染に弱く、安定した細胞生着が困難であるため、今後の課題であると回答された。最後に今後の展望、臨床応用についても問われた。臨床応用としてヒト細胞に異種膵臓骨格を用いることを念頭に、膵島細胞が生着した部分的膵臓骨格を生体内に移植し、インスリン分泌、膵島細胞の生存を定着させることが目標であると回答された。さらにその場合、現在の膵臓移植、膵島移植技術より簡便、安全、安価であることが予想されると回答された。 以上、本研究は今後さらに検討すべき課題が残されているものの、脱細胞化技術と膵島移植の手法を融合した新たなアプローチであり新たな人工膵臓グラフト開発の技術基盤として、有意義な研究であると評価された。				